

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE **639** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Madeleine NEUMANN-FILIPPI

Née le 23 Janvier 1906, à Annecy-le-Vieux (Haute-Savoie)

**L'utilisation du Chloralose
comme hypnotique
chez l'homme**

Président : M. LOEPER, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNE
11 et 13, Rue de l'Ecole de Médecine
PARIS

1938

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Madelcine NEUMANN-FILIPPI

Née le 23 Janvier 1906, à Annecy-le-Vieux (Haute-Savoie)

L'utilisation du Chloralose comme hypnotique chez l'homme

Président: M. LOEPER, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNE
11 et 13, Rue de l'Ecole de Médecine
PARIS

1938

LE DOYEN TIFFENEAU

I — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	SERGEANT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Créologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBE (Henri) . Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY ... Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI . Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 J. BEZANÇON .. Hydrologie.

II. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PHILIBERT Bactériologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY - RADOT			
SEZARY			
MM.			
ECALLE	Clinique obstétricale.		
GUENIOT			
LE LORIER			
LEVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie Clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MON MARI

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur LŒPER,
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Professeur de Clinique Médicale de la Faculté
de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*qui nous a fait le très grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.*

A Monsieur le Professeur agrégé René HAZARD

Pharmacien des Hôpitaux

qui a bien voulu nous aider de ses conseils.

*En témoignage de profonde gratitude
pour la bienveillance dont il a toujours
fait preuve à notre égard.*

A Monsieur le Docteur Edmond HOLLANDE
Stomatologiste de l'Hôpital Foch

En témoignage de ma très sincère reconnaissance.

A Mademoiselle Lise WURMSER

Dont l'expérience nous a été précieuse.

A Mademoiselle ARNOLD

Souvenir reconnaissant.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

INTRODUCTION

De nombreux travaux ont déjà été publiés sur le chloralose tant en France qu'à l'étranger.

Malgré ses effets hypnotiques réels, son emploi en thérapeutique a subi durant une longue période une défaveur manifeste, cela en raison des troubles organiques qu'il déclenchait parfois.

Mais sa faible toxicité, sa facilité d'élimination ont fait que les auteurs ont poursuivi les recherches en vue de faire disparaître de tels incidents, car le chloralose restait un hypnotique de valeur, qui méritait une large part dans l'arsenal thérapeutique.

L'étude que nous présentons montre que les accidents ne sont pas dus comme on l'a supposé pendant plusieurs années, aux impuretés du chloralose et en particulier au parachloralose, mais qu'ils sont inhérents au chloralose lui-même. Nous avons cherché et trouvé comment on pouvait les faire disparaître. Actuellement on peut sans risque d'accidents ou même d'incidents utiliser le chloralose.

Voici quel sera le plan de notre travail :

- Nous ferons d'abord un bref rappel historique.
- Nous indiquerons la préparation du chloralose et nous donnerons sa formule chimique.

— Nous étudierons :

A) ses actions physiologiques

- 1° sur le système nerveux central;
- 2° sur le système nerveux autonome;
- 3° sur les différents organes et appareils.

B) ses avantages et/inconvénients comme anesthésique général :

- 1° chez l'animal;
- 2° chez l'homme.

— Nous étudierons son action hypnotique chez l'homme.

— Nous verrons les inconvénients pratiques dus à l'action du chloralose sur la moelle.

— Nous chercherons les moyens de corriger l'excitation médullaire et nous ferons l'exposé de nos différentes expériences.

— Nous terminerons ce travail par :
quelques observations;
les conclusions;
la bibliographie.

HISTORIQUE

Le chloralose fut découvert par Hefter (1889) qui analysa alors quelques-unes de ses propriétés, mais cessa très vite de s'y intéresser, le jugeant extrêmement toxique.

M. HANRIOT et Ch. RICHET étudient de nouveau ce corps en 1893; ils mettent en lumière ses remarquables propriétés hypno-anesthésiantes et l'introduisent en physiologie. L'action hypnotique du chloralose longuement étudiée par Ch. RICHET fut universellement confirmée. Son efficacité thérapeutique fut reconnue par de nombreuses observations publiées dès 1893 par L. LANDOUZY, P. MARIE, R. MOUTARD-MARTIN, Ch. SEGARD, Ch. FÉRÉ, CHOUPPE, GOLDENBERG, G. HOUDAILLE en France; U. MOSSO, E. MARAGLIANO, A. MARZO et C. LOMBROSO, L. D'AMORE, E. MORSELLI, F. G. MORILL à l'étranger.

Mais dès 1894, on publiait des accidents survenus chez des hystériques en particulier, à la suite d'absorption de doses trop fortes : tremblements, état convulsif, survenant pendant le sommeil. E. MARAGLIANO, E. CHAMBARD, E. MARAUDON DE MONTYEL furent les premiers auteurs des observations de ces incidents.

Mais bientôt les accidents se multiplièrent, H. RENDU, Ch. TALAMON, MOREL-LAVALLÉE, M. MERIGOT DE TREI-

GNV publièrent des observations qui rendirent les médecins très circonspects à l'égard du chloralose.

De plus on signalait l'inconstance de l'action du médicament et peu à peu on abandonna l'emploi du chloralose en thérapeutique et il ne fut plus utilisé que dans les laboratoires de physiologie pour anesthésie générale des animaux.

Pendant la guerre en 1918, Ch. RICHET le donna comme anesthésique avec succès chez des blessés hémorragiés en état de choc et d'hypotension chez lesquels les anesthésiques habituels auraient été dangereux, mais son action secondaire excitante s'opposait à son utilisation courante chez l'homme comme anesthésique général.

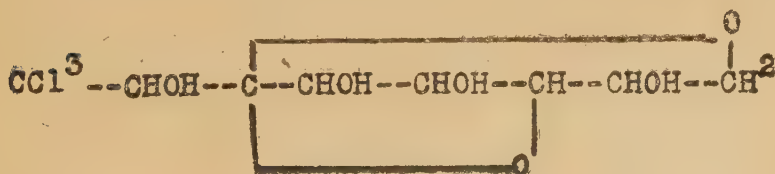
A partir de 1924, J. CHEVALIER et A. CHERBULLIEZ reprennent l'étude des chloraloses et affirment que c'est la présence de parachloralose qui détermine tous les inconvénients et accidents publiés dès le début des recherches.

Les observations de A. MARIE et V. KOHEN en 1925-1926 et un peu plus tard la thèse de W. VAN LAER vinrent confirmer les expériences de ces derniers auteurs.

Après refroidissement on obtient une masse épaisse qu'on reprend d'abord par un peu d'eau, puis par l'éther bouillant. Les parties solubles dans l'éther sont distillées à 5 ou 6 reprises avec de l'eau jusqu'à ce que tout le chloral soit ainsi entraîné. Il reste une matière blanche dont on sépare par cristallisations fractionnées, deux composés différents :

2° le corps b β , ou parachloralose, difficilement soluble dans l'eau chaude, peu soluble dans les diff $\acute$ rents dissolvants. P. F. 227°.

Actuellement, on admet que la formule développée du chloralose serait la suivante :



Le chloralose cristallise en fines aiguilles dont le point de fusion est compris dans les échantillons commerciaux entre 184° et 187° , il est volatilisable sans décomposition.

Sa solution aqueuse ne possède plus les propriétés réductrices de chacun de ses composants; elle est sans action sur la liqueur de Fehling et l'azotate d'argent ammoniacal.

ACTIONS PHYSIOLOGIQUES

Le chloralose commence à manifester son action à des doses faibles, 0, 10 gr. *per os* et par kilo, chez le chien, 0,005 chez le chat, 0,001 chez les oiseaux. Ces doses très faibles montrent bien que le chloralose est une substance beaucoup plus active que le chloral qui à ces doses est inefficace chez l'animal. (H. HANRIOT et Ch. RICHEL, 36). Le chloralose a un pouvoir hypnotique 12 fois plus fort que le chloral. (E. BACHRACH et A. JULLIEN, 3); et on peut en conclure qu'il n'agit donc pas par dédoublement de chloral et glucose, comme on aurait pu le supposer.

Nous donnons ci-dessous le tableau des doses actives minima, hypnotiques et mortelles bien établies par Ch. RICHEL chez divers animaux (75) :

	CHIENS		CHATS	OISEAUX
D. active min.	Inj. I.V.	Ingest.	I.V. ou ingestion	
D. hypnotique	0,02	0,15	0,005	0,001
D. mortelle	0,05	0,25	0,020	0,015
	0,12	0,60	0,100	0,050
	(par kilogr. d'animal)			

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Nous allons étudier l'action du chloralose sur le chien telle que l'ont décrite bien des auteurs (en injections intra-veineuses à des doses différentes) :

1° Si on injecte 0,04 gr. de chloralose par kilo, il ne se présente tout d'abord rien d'anormal, il faut

quelques minutes pour que la substance injectée intoxicque le tissu cérébral.

Le premier symptôme observé est le manque d'équilibre joint à un état d'excitation assez marqué. L'animal se promène un peu égaré à travers le laboratoire, sa démarche est incertaine, hésitante; il vacille, titube, comme s'il était ivre et pousse des hurlements. Ses mouvements sont incoordonnés et tous ses membres agités convulsivement. On note un manque absolu d'initiative, il ne change pas de direction devant un obstacle tel un canard écérébré, il ne répond pas aux appels, ne réagit pas aux coups, il est impassible, somnambule.

On peut constater aussi un autre phénomène : la cécité psychique qui s'observe également à la suite d'ingestion de 0,15 gr. de chloralose par kilo.

Le chien ne s'effraie pas des menaces qu'on lui fait parce qu'il ne reconnaît pas les objets, « il voit, mais ne comprend pas, et c'est ce double phénomène contradictoire en apparence qui caractérise la cécité psychique » (75). La compréhension de l'image est abolie comme chez le chien auquel on aurait enlevé le pli courbe des circonvolutions cérébrales de droite et de gauche. De plus, le réflexe psychique élémentaire (clignement de l'œil) est supprimé.

D'autre part, bien qu'il ait conservé son intégrité motrice le chien chloralosé a des troubles de la motilité. Il a de l'incoordination des mouvements et si on examine la façon dont il marche on voit qu'il repose souvent ses pattes sur la face dorsale comme le chien sans gyrus sigmoïde. Quand il dort, ses membres prennent d'étranges positions, au lieu d'être fléchis ils sont à demi-cataleptisés, à demi-contracturés.

M. HANRIOT et Charles RICHET dans trois expérien-

ces acquièrent une autre preuve que le chloralose agit sur la substance grise des circonvolutions cérébrales (38).

Ils mettent à nu le gyrus sigmoïde et l'excitent électriquement. On sait qu'à l'état normal, la substance grise corticale est plus excitable que la substance blanche sous-jacente. Si on excite l'écorce d'un chien chloralosé, on constate que l'excitabilité est moindre qu'à l'état normal.

L'excitation électrique du gyrus provoque encore des mouvements dans le membre du côté opposé, mais si on fait l'ablation de la petite couche périphérique de substance grise, l'excitabilité est plus grande comme si la substance grise intoxiquée opposait une résistance à l'effet de l'excitation électrique. L'intoxication chloralosique porte donc bien sur les parties corticales des hémisphères cérébraux.

2° A la dose de 0,07 gr. on obtient l'anesthésie complète mais c'est une anesthésie bien spéciale. La conscience est abolie, les mouvements volontaires ont complètement disparu. Si aucune excitation extérieure ne vient troubler l'animal, il dort profondément, mais si profond soit-il, son sommeil diffère entièrement du sommeil chloralique car ce n'est pas un sommeil calme.

Les mouvements respiratoires sont convulsifs, saccadés et irréguliers. Le moindre bruit les modifie aussitôt et on note une curieuse dissociation de la sensibilité : on peut pincer l'animal fortement, dilacerer un nerf sans provoquer le moindre signe de souffrance — la sensibilité à la douleur est absolument abolie — mais le moindre attouchement de la table fait tressauter l'animal — la sensibilité aux excitations mécaniques est conservée. Une petite secousse peut

amener un grand mouvement réactionnel, mais ces mouvements dus aux excitations extérieures sont des actes reflexes uniquement médullaires. « De fait cette abolition totale de la conscience et de la spontanéité coïncide avec une hyperesthésie énorme, et on peut exprimer l'état de l'animal chloralosé en disant que le cerveau est engourdi, et que la moelle est éveillée, non seulement éveillée, mais encore surexcitée » (75).

Dans leurs premières communications, M. HANRIOT et Ch. RICHET avaient admis que la moelle épinière était devenue plus excitable en l'absence du contrôle cérébral. En réalité, si on sectionne la moelle cette excitabilité disparaît (38). Les secousses provoquées par la succussion continuent dans le train antérieur, elles sont éteintes dans le train postérieur. Donc cette excitabilité est sous la dépendance du bulbe et non de la moelle proprement dite.

A. MOUKHTAR (64) en 1908 refaisait les mêmes expériences sur le lapin et notait que des doses simplement hypnotiques suffisaient pour déterminer l'exagération des réflexes tendineux et des secousses généralisées.

En les étudiant de près, il voit que les deux ordres de phénomènes ne se superposent pas toujours. Sous l'influence de petites doses, souvent, se manifeste en premier lieu l'exagération des réflexes tandis que se fait un peu plus tard l'apparition des secousses généralisées, celles-ci disparaissant généralement avant la diminution des réflexes. Quelquefois chez le même lapin il y a affaiblissement ou disparition des réflexes, alors que persistent de multiples secousses.

Il semble à l'auteur qu'on puisse interpréter cette coïncidence d'un engourdissement psychique avec une stimulation médullaire en admettant que sous

l'influence du chloralose l'effet inhibiteur des centres supérieurs sur la moelle est supprimé.

Il observe aussi que la section de la moelle entre les deux omoplates empêche la production de secousses dans le train postérieur, mais remarque que chez des animaux à moelle complètement sectionnée, les réflexes tendineux ont été dans quelques expériences nettement exagérés après injection de chloralose.

De cela on peut conclure que l'exagération des réflexes n'est pas seulement due à l'action inhibitrice des centres supérieurs sur la moelle, puisqu'après section complète le chloralose augmente les réflexes; tandis que les secousses provoquées ne sont pas d'origine médullaire, puisque la section de la moelle les supprime dans le train postérieur. Or chez les pigeons écorchés le chloralose provoque encore des secousses multiples. Ces secousses qui ne sont ni d'origine médullaire ni d'origine cérébelleuse seraient donc bien d'origine bulbo-protubérantielle comme Ch. RICHTER l'avait signalé. Quant à l'exagération des réflexes il semble bien qu'elle soit d'origine médullaire, le chloralose agissant par excitation directe.

D'autre part, chez le lapin à moelle sectionnée, A. MOUKHTAR (64) constate que l'injection de chloralose modifie toute espèce de convulsions et diminue leur intensité.

Les recherches de J. CAMUS (13) montrent également l'action modératrice du chloralose : par application bulbaire il est capable de paralyser le centre du vomissement, et à dose légèrement supérieure les centres respiratoires à l'exclusion des centres vasoconstricteurs et inhibiteurs cardiaques.

Le chloralose est avant tout un poison psychique

agissant avec une sorte d'affinité élective pour le tissu cérébral et respectant l'activité médullaire.

Les expériences de H. CARDOT et H. LAUGIER (15) montrant que dans l'anesthésie chloralosique le seuil du réflexe linguo-maxillaire est à peine modifié et celles de M^{me} LAPICQUE (47) qui démontre par la mesure de la chronaxie l'excitabilité médullaire due au chloralose, prouvent une fois de plus son action bien particulière.

D'autre part, L. LAPICQUE, R. LEGENDRE (50), A. et B. CHAUCHARD (17) ont observé que le chloralose agissant sur le muscle ne modifie pas l'excitabilité du nerf et n'altère aucunement ses fibres.

3° A la dose de 0,15 gr. les symptômes sont les mêmes, mais les mouvements réflexes ont diminué d'intensité. Les mouvements respiratoires sont de plus en plus faibles et irréguliers, et la mort surviendra par asphyxie due à la paralysie de l'innervation respiratoire.

H. BARUK et Ch. MASSAUT (7) songèrent à utiliser les propriétés physiologiques du chloralose comme thérapeutique des maladies mentales. Ils l'étudièrent associé avec la scopolamine qui aurait le pouvoir de renforcer son action.

En fait, cette association présente des propriétés hypnotiques spéciales avec une certaine action élective sur les fonctions psychiques. On l'utilise comme traitement de certaines manifestations hystériques et de quelques psychoses.

ACTION SUR LE CŒUR ET LA TENSION.

Le chloralose n'a pas d'action défavorable sur le cœur, au contraire. Dès 1893, Ch. RICHET parlait de

« cette remarquable particularité d'accroître l'excitabilité médullaire et l'énergie des battements cardiaques » (Loc. cit. J. GAUTRELET, 30). Le muscle cardiaque n'est atteint ni dans la force de ses contractions ni dans son rythme. Il bat avec force et les contractions irrégulières chez le chien deviennent isochrones.

Des expériences furent faites pour prouver l'augmentation de résistance du cœur sous l'influence du chloralose. (C. FLEIG, 26). Si on compare le temps pendant lequel le cœur continue à battre après l'occlusion complète de la trachée chez des animaux normaux non anesthésiés et chez des chiens chloralosés, le temps est plus long chez ces derniers que chez les autres. La différence est encore plus grande si on compare le temps pendant lequel le cœur continue à battre après l'arrêt spontané de la respiration chez des animaux intoxiqués par le chloralose et par d'autres anesthésiques.

En effet, avec le chloroforme, le cœur s'arrête après 2', avec le chloral après 8', et avec le chloralose il faut attendre 25'.

Ces faits sont en accord avec l'observation de Ch. RICHET que chez les chiens soumis à la respiration artificielle « les doses de chloralose qu'on peut injecter, sans amener la mort immédiate du cœur, sont vraiment énormes ». (Loc. cit. FLEIG, 26).

L'étude du cœur isolé des chiens chloralosés soumis à l'irrigation coronaire par le liquide de Ringer-Locke atteste encore cette augmentation de résistance de l'organe sous l'influence du chloralose qui a une double action cardiotonique et régulatrice des battements.

Vis-à-vis de l'atropine le cœur chloralosé se comporte d'une manière tout à fait spéciale : l'amplitude

n'est sensiblement pas modifiée et on note également une accélération moins marquée du rythme. Si l'atropine est injectée la première, le cœur de filiforme devient très bien frappé, et deux, trois fois plus ample lors de l'anesthésie. (J. GAUTRELET, 30).

Il est encore un autre fait significatif de la résistance du cœur chloralosé : l'ingestion préalable de chloralose à dose faible — 0,05 gr. par kilo — empêche l'intoxication des ganglions et la syncope cardiaque chez des chiens soumis ensuite au chloroforme ; mais pendant les deux heures qui suivent l'ingestion du chloralose, les chiens sont devenus moins sensibles au chloroforme et n'entrent en résolution qu'après des doses très fortes. (Ch. RICHET et P. LASABLIÈRE, 77).

Bien que R. HAMET (33) ait prétendu le contraire, la tension n'est pratiquement pas modifiée, en tout cas elle n'est jamais diminuée, au contraire (Ch. RICHET, 75, J. GAUTRELET, 29).

Les expériences de VINCENT et THOMPSON (89) en 1928 sont concluantes : ils constatèrent qu'une injection de chloralose dans les veines d'un chat écorébré était susceptible d'élever la pression et que les réflexes vaso-moteurs dépressifs obtenus par grattage étaient nettement plus marqués que normalement, ce qui cadre avec le fait que le chloralose ne diminue pas les réactions vaso-motrices en général.

ACTION SUR LA RESPIRATION.

Au cours de l'intoxication chloralosique les mouvements respiratoires sont modifiés de manière variable suivant les doses et les animaux, mais on note un phénomène constant : le ralentissement respiratoire.

Les modifications des mouvements respiratoires ont été bien étudiées par E. HEDON et C. FLEIG (42).

Avec une faible dose — 0,06 gr. par kilog — en inj. I. V. chez le chien on observe que les mouvements respiratoires deviennent convulsifs, irréguliers et saccadés. L'inspiration se fait par à-coups avec bruit glottique (hoquet), mais parfois aussi l'animal reste calme, la respiration est régulière et l'on n'observe qu'un faible ralentissement respiratoire.

Si la dose est plus forte — 0,10 gr. par kilog — la respiration est notablement ralentie et son amplitude augmente (DE SOMER, 81; L. LAUNOY et P. NICOLLE, 48).

Quand la dose atteint 0,15 gr. on observe le phénomène de la respiration périodique bien étudié par V. PACHON et C. RICHET (66) : si tout est calme autour de l'animal endormi la respiration se ralentit d'abord, puis s'arrête pendant un temps assez long; tout à coup se produit une inspiration profonde suivie aussitôt d'une autre, puis l'animal cesse de respirer jusqu'à ce que se produisent deux autres respirations semblables aux précédentes.

Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que le chloralose supprimant l'activité cérébrale, le bulbe seul entre en jeu pour provoquer la respiration alors que l'asphyxie est commençante. Le besoin de respirer ne se manifeste qu'après une sorte de demi-asphyxie et alors une respiration ne suffit pas, il en faut deux.

En définitive, la respiration périodique survient quand les centres nerveux supérieurs sont paralysés; mais cette paralysie n'est pas totale puisque leur excitabilité réflexe peut encore être mise en jeu. Cette respiration est le type de la respiration bulbo-protubérantielle, étant déterminée uniquement par l'auto-

inertisme de ces centres et le défaut d'O² dans le sang.

A dose encore plus élevée, la respiration devient de plus en plus rare, pour finir par s'arrêter. La mort survient par inhibition des centres respiratoires.

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF.

Le chloralose ne modifie pas le réflexe oculo-cardiaque; il ne change pas de sens et son intensité reste sensiblement la même. J. GAUTRELET, R. BARGY et M^{me} VECCHIU ont constaté que le chloralose diminue la réaction de l'intestin et de l'utérus isolés à la pilocarpine, et ils en concluaient que le chloralose n'est pas comme l'hydrate de chloral un excitant du parasympathique, mais au contraire « susceptible de se comporter comme un léger excitant sympathique » (31).

Déjà J. GAUTRELET (30) avait signalé que chez l'animal chloralosé l'atropine ne modifiait sensiblement pas l'amplitude cardiaque et pensaient à utiliser le chloralose en anesthésie humaine.

D'un autre côté, R. HAMET (33) pour étudier l'action du chloralose sur l'équilibre du S. N. A. a comparé l'hypertension provoquée par une dose moyenne d'adrénaline d'une part chez un chien non anesthésié et d'autre part chez cet animal chloralosé. Cette dose moyenne — 5/100 de mgr — provoque une hypertension deux fois plus forte chez le chien chloralosé.

Les manifestations de l'excitation réflexe du pneumogastrique sont beaucoup moins marquées chez l'animal chloralosé que chez l'animal non anesthésié.

L'auteur en conclut qu'il est permis de penser que le chloralose agit plus comme un paralysant du para-

sympathique que comme excitant du sympathique, ce qui d'après lui expliquerait :

1) La diminution de la réaction à la pilocarpine de l'intestin et de l'utérus chloralosés;

2) la diminution de l'action de l'atropine chez l'animal anesthésié par le chloralose.

En tout cas il existe un rapport étroit entre la rapidité de l'imprégnation du système nerveux par le chloralose et l'état du système organo-végétatif (L. GARRELON et D. SANTENOSSE, 28).

En résumé, le chloralose modifie légèrement l'excitabilité de l'appareil nerveux végétatif.

ACTION SUR LE MÉTABOLISME.

Si on mesure chez le chien normal et chez le chien chloralosé la réserve alcaline du plasma sanguin et le pH, pratiquement le chloralose ne les modifie pas (J. GAUTRELET, 29).

Notons cependant que d'après A. LAMBRECHTS (46) le pH varierait de 7,45 à 7,70 et que la réserve alcaline monterait de 36,6 à 41,4.

ACTION SUR LE REIN.

Les modifications apportées dans la sécrétion urinaire au cours de l'anesthésie chloralosique ont été bien étudiées par L. BRULL (11) et A. LAMBRECHTS (46).

Malgré le maintien de la pression sanguine, la diurèse est toujours inférieure à celle de l'état de veille; et il se produit des modifications bien plus profondes de la qualité que du volume urinaire. En effet, il y a diminution du Cl, du P et des électrolytes urinaires en général, la concentration en urée ne variant pas,

bien que d'après C. RIETTI (78) il y aurait légère augmentation de l'urée sanguine.

ACTION SUR LE FOIE.

H. DORLENCOURT et ses collaborateurs (23) ont trouvé une stabilité remarquable du taux glycémique chez le chien chloralosé et, fait important qui souligne l'action régulatrice, stabilisante du sommeil chloralosique, c'est que dès que le sommeil profond tend à s'atténuer, les variations de la teneur en sucre réapparaissent. P. ABRAMI et M^{me} BERTRAND-FONTAINE (1) confirment la stabilité de la glycémie mais reprochent au chloralose d'amener des modifications du taux des lipides du foie dont l'augmentation serait de 12 à 15 %.

Bien que certains auteurs aient reproché au chloralose de paralyser les réflexes sécrétoires, F. CHABROL a observé que sous son influence la sécrétion biliaire pouvait être doublée (29).

ACTION SUR LES SURRÉNALES.

A. TOURNADE et H. HERMANN (85) ont cru pouvoir affirmer que loin de stimuler l'adrénalino-sécrétion, le chloralose tendait à la paralyser momentanément.

VINCENT et THOMPSON (89) ont observé qu'après injection de chloralose, l'excitation des terminaisons péripériphériques du splanchnique provoquait une augmentation de la sécrétion des surrénales, et ont conclu que le chloralose augmentait le pouvoir sécréteur de ces glandes : « Un composé stable d'adrénaline et de chloralose est peut-être formé qui sensibilise le tissu nerveux et tend à maintenir la pression à un taux élevé ».

D'ailleurs le chloralose injecté à un chien ayant

auparavant reçu une injection d'adrénaline provoque des réactions cardio-vasculaires symptomatiques de l'adrénaline, phénomène auquel on a donné le nom de « phénomène de rappel » (J. GAUTRELET, 29).

ACTION SUR LA THERMORÉGULATION.

Tout anesthésique supprime plus ou moins la thermo-régulation. La T° baisse légèrement avec le chloralose, nettement moins qu'avec les autres anesthésiques.

ÉLIMINATION.

Le dosage du Cl organique urinaire a montré que c'est par la voie rénale que s'élimine la majeure partie du chloralose introduit dans l'économie. Il s'élimine rapidement en partie à l'état de chloralose non transformé, en partie sous forme d'un nouveau conjugué glycuronique chloré qui est un acide chloralose-glycuronique (M. TIFFENEAU, 84).

ACCUMULATION ET ACCOUTUMANCE.

Il n'y a pas accumulation de chloralose; en effet on peut donner quotidiennement une dose très forte de chloralose à un animal sans que la dose devienne de plus en plus offensive. La chienne Bull prit pendant deux mois 2 gr. de chloralose par jour sans en être malade (75).

Il n'y a pas non plus accoutumance, l'action du chloralose ne diminuant pas après une administration plus ou moins prolongée.

ACTION PHYSIOLOGIQUE COMPAREE DES ANESTHESQUES GENERAUX ET DU CHLORALOSE

Pour bien définir les avantages et les inconvénients du chloralose nous allons rappeler assez brièvement l'action physiologique des anesthésiques généraux et la comparerons avec celle du chloralose.

Ensuite nous étudierons le chloralose.

- 1° comme anesthésique chez l'animal,
- 2° comme anesthésique chez l'homme.

1) ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX :

Les anesthésiques généraux agissent sur tout le système nerveux et envahissent progressivement les hémisphères cérébraux, la moelle et le bulbe. Le chloralose comme tout anesthésique porte son action sur le cerveau d'abord. Mais alors que le chloral, le chloroforme ou l'éther suppriment les fonctions cérébrales ou médullaires, sous l'influence du chloralose il y a conservation de la tonicité médullaire.

M^{me} LAPICQUE (47) par la mesure de la chronaxie chez la grenouille a montré que si le chloroforme abaisse l'excitabilité de la moelle, le chloralose l'exagère.

Dans les expériences de H. CARDOT et H. LAUGIER (15) on voit au cours de l'anesthésie par le chloral ou le chloroforme le seuil du réflexe linguo-maxil-

laire s'élever graduellement et disparaître tandis qu'il est à peine modifié dans l'anesthésie par le chloralose.

Ce maintien de la réflectivité médullaire est un des caractères essentiels de l'anesthésie chloralosique et comme nous le verrons plus loin fera du chloralose un anesthésique de choix pour l'expérimentation chez l'animal, mais sera un réel inconvénient en anesthésie humaine, à cause de son action secondaire excitante.

Au cours de l'anesthésie les cellules des centres nerveux ne sont pas altérées (L. BINET, 9); par contre on observe des modifications morphologiques des fibres nerveuses (A. LEGENDRE, 50).

Ainsi le chloral en solution à 2 % dans l'eau physiologique qui dans les expériences de A. et B. CHAUCHARD (17) supprime l'excitabilité après 1/4 d'heure, produit les phénomènes suivants : la myéline des fibres commence à gonfler et grossit progressivement dans toute la longueur des fibres, en même temps que s'atténue sa réfringence particulière, puis apparaissent en de nombreux points de larges protubérances qui arrivent à occuper la presque totalité du cylindre.

Electriquement, le chloralose ne modifie pas l'excitabilité du nerf et morphologiquement n'altère aucunement ses fibres. Faits qui sont en accord avec les observations de M. et L. LAPICQUE : « Les substances qui modifient ou suppriment l'excitabilité par action sur le nerf, provoquent également des altérations manifestes de l'aspect microscopique des fibres nerveuses, tandis que celles qui agissent exclusivement sur le muscle laissent les fibres nerveuses morphologiquement inaltérées » (Loc. cit. A. LEGENDRE, 50).

Le chloral et le chloralose présentent une différence d'action remarquable : le premier agit sur le nerf, le second sur le muscle.

2) SANG :

Le chloroforme a une action hémolytique nette; il peut déterminer une anémie accentuée avec apparition d'hématies granuleuses, et présence dans le sérum d'une iso-hémolysine; mais il provoque surtout de la fragilité globulaire qui peut s'accompagner en cas d'intoxication prolongée d'une cholémie marquée. Les globules blancs sont également altérés et offrent une moindre résistance. On note aussi de l'incoagulabilité, phénomène dû à une diminution du fibrinogène et à un excès d'antithrombine par suite de lésions hépatiques; tous ces phénomènes se produisent avec l'éther bien que la coagulation soit peu altérée; mais ne s'observent jamais durant l'anesthésie chloralosique.

3) CIRCULATION :

M. NICLOUX (65) a montré quelle aptitude présentait le tissu musculaire cardiaque à fixer le chloroforme qui provoque des modifications fondamentales du rythme. Après une phase d'accélération modérée, on voit le cœur se ralentir considérablement. L'action porte notamment sur le pouvoir de conductibilité, provoquant une dissociation auriculo-ventriculaire plus ou moins complète, enfin il peut apparaître des extra-systoles qui traduisent l'altération de l'excitabilité.

Le chloralose ne produit aucun trouble cardiaque, au contraire il augmente la résistance du cœur; rapelons qu'une ingestion préalable de faible dose de

chloralosé empêche la syncope cardiaque chez des chiens soumis ensuite au chloroforme (Ch. RICHET et P. LASSABLIÈRE, 77).

Avec le chloroforme l'hypotension est classique en rapport avec l'atteinte du cœur et l'action dépressive de cet anesthésique sur les centres vasomoteurs (PILCHER et SOLLMANN, 67).

Le chloralosé ne modifie pas la pression artérielle.

4) RESPIRATION :

Le chloroforme de même que le chloral ralentissent le rythme respiratoire, mais la modification importante réside dans la diminution de la pression que peut vaincre l'organisme à l'expiration. « Un sujet anesthésié qui doit vaincre un obstacle pour respirer, continuera à inspirer mais ne pourra plus expirer » (L. BINET, 9). Notons aussi que les phénomènes chimiques sont ralentis : le CO_2 par kg et par heure peut tomber de 1 à 0,5. Si on observe également du ralentissement respiratoire pendant l'anesthésie chloralosique il n'y a jamais à craindre de syncope laryngo-réflexe du début.

5) FOIE :

Les examens histologiques montrent que le foie est particulièrement atteint par le chloroforme et l'éther; on observe des lésions de cytolysé (N. FIESSINGER, 25) et d'hémogénéisation, l'acidose en est fréquemment la conséquence. La disparition du glycogène hépatique est accompagnée d'une hyperglycémie plus ou moins marquée (GARNIER, 29). La diminution fréquente de la glycuronie est une autre preuve de l'atteinte hépatique.

6) REIN :

F. RATHERY et H. SAISON (68) ont bien étudié les lésions de cytolyse rénale plus ou moins profondes suivant l'anesthésie et l'individu. Le chloralose n'a aucune action nocive ni sur le foie ni sur le rein.

7) SURRÉNALE :

De nombreux physiologistes dont ELLIOT (29) ont noté la diminution de l'adrénalino-sécrétion au cours de l'anesthésie par le chloroforme et l'éther, tandis que le chloralose augmenterait la sécrétion d'adrénaline (VINCENT et THOMPSON, 89).

8) THERMORÉGULATION :

Au cours de toute anesthésie la T° baisse, cette diminution est très marquée pendant l'anesthésie chloroformique, mais la diminution des combustions (chute de CO^2) et la vaso-dilatation périphérique expliquent cette diminution (L. BINET, 9).

Le chloralose abaisse également la T° mais très légèrement.

LE CHLORALOSE COMME ANESTHESIQUE CHEZ L'ANIMAL

Le chloralose en abolissant l'activité cérébrale et en laissant la moelle intacte possède un précieux avantage sur les autres anesthésiques; la conservation de l'activité médullaire étant indispensable en physiologie. Le chloral jusque-là employé supprimait l'excitabilité médullaire et avait un deuxième inconvénient : celui d'abaisser notablement la pression artérielle. Lorsque les physiologistes voulaient étudier les réflexes, ils étaient alors obligés de se servir du curare qui immobilisait parfaitement l'animal, mais avait deux grands désavantages :

1° il fallait faire la respiration artificielle, ce qui mutilait l'animal,

2° il ne produisait pas d'anesthésie.

Depuis les travaux de H. HANRIOT et Ch. RICHTER, les physiologistes français emploient presque exclusivement l'injection I. V. de chloralose pour anesthésier les animaux car « avec le chloralose on pourra avoir l'immobilité de l'animal et aussi l'anesthésie, immobilité et anesthésie coïncidant avec la conservation des réflexes et une élévation de la T. A. suffisante à toutes les expériences sur les réflexes vasculaires » (Ch. RICHTER, 72).

Un autre avantage de l'anesthésie au chloralose est sa technique simple qui n'entraîne qu'exceptionnellement la mort de l'animal. Enfin il permet d'étudier l'action de l'adrénaline qui sur un animal chloroformé provoque souvent une syncope mortelle.

LE CHLORALOSE COMME ANESTHESIQUE CHEZ L'HOMME

Ainsi qu'on a pu le voir dans l'étude précédente les anesthésiques sont loin d'être inoffensifs. Et comme l'a dit L. BINET (9) ils provoquent toujours une « perturbation dans le fonctionnement du cœur avec hypotension artérielle et vaso-dilatation périphérique qui sont des manifestations circulatoires grosses d'importance pratique ».

Quant au chloralose « non seulement il n'a pas d'action toxique sur le cœur, mais encore il n'abaisse pas la pression artérielle et il augmente la tonicité du cœur, alors que tous les anesthésiques connus affaiblissent la systole cardiaque et diminuent énormément la T. A. » (Ch. RICHEL, 76).

Dans l'anesthésie chloralosique on n'a jamais à se préoccuper du pouls qui reste plein et bien frappé.

On n'a pas à craindre la syncope cardiaque si fréquente avec le chloroforme, ni la syncope respiratoire.

A côté de cette supériorité remarquable il y a intégrité absolue du foie et du rein. Pas de vomissements au réveil, pas de céphalée; l'appétit et une certaine euphorie remplacent les nausées et malaises habituels dus aux autres anesthésiques.

Et l'on conçoit que Charles RICHEL ait songé à l'employer pendant la guerre chez des blessés hémorragiés en état de choc, chez lesquels d'autres anesthési-

ques auraient été dangereux en raison de l'affaiblissement du cœur et de la tension.

La dose convenable par kg est de 0,03 gr. en injection I. V., injection qui doit être faite en 5 à 10 minutes. Il n'y a pas de douleur, pas de réaction, aucun malaise. Le blessé s'endort sans en avoir conscience. A la fin de l'injection l'anesthésie est complète, mais cette anesthésie a tous les caractères de l'anesthésie chloralosique : le malade n'est pas immobile, on observe toujours des mouvements automatiques, choréiformes, rythmiques, bien caractéristiques.

Ces mouvements vont en s'atténuant pendant une demi-heure environ à partir de l'injection, mais le plus souvent ils n'ont pas cessé au bout de ce temps.

Cette agitation est très gênante, on ne peut la faire disparaître, mais on l'atténue en ajoutant à la solution de chloralose de l'hydrate de chloral et du bromure de Na.

Avec cette solution les mouvements automatiques sont beaucoup moins intenses. Le sommeil est profond et rien ne peut l'interrompre. Le réveil est lent, mais quand l'opéré revient à lui, il est euphorique, n'a pas de nausées, pas de céphalée ni de vomissements. L'appétit est conservé.

Inconvénients :

a) Le principal est la variabilité de ses effets selon les individus, ce qui est le cas des médicaments agissant sur les centres nerveux supérieurs. Dans certains cas, énorme agitation, dans d'autres, calme absolu.

Ces idiosyncrasies sont d'autant plus troublantes qu'on ne peut comme pour les inhalations suspendre

ou continuer l'injection I. V. vu que les accidents apparaissent généralement une demi-heure après l'injection.

b) Le deuxième inconvénient est la production dans 10 à 15 % des cas d'une sécrétion exagérée à la fois trachéo-bronchique et naso-pharyngienne. Les mucosités obstruent l'arrière-gorge rendant la respiration difficile; il y a en même temps un certain degré de spasme glottique et la langue tend à obstruer le **larynx**.

Ces troubles respiratoires mécaniques sont d'ailleurs assez faciles à combattre.

c) Enfin quoique le bromure et le chloral aient diminué l'intensité des mouvements, il y a encore trop d'agitation.

LE CHLORALOSE COMME HYPNOTIQUE CHEZ L'HOMME

Dans leurs nombreuses expériences, M. HANRIOT et Ch. RICHEL ayant acquis la preuve de la non toxicité du chloralose songèrent à l'utiliser en thérapeutique. Mais avant d'en conseiller l'usage, ils l'étudièrent sur eux-mêmes :

« Nous avons essayé le chloralose sur nous-mêmes, et nous devons le dire, d'abord avec prudence. Nous avons pris 0,05 gr., puis 0,20 gr. et n'ayant pas constaté d'inconvénient nous avons pris en une seule fois 0,40 gr. Cette dose nous a procuré un sommeil excellent, sans trouble au réveil, sans diarrhée, sans dyspepsie, sans la sensation pénible qui suit le plus souvent l'absorption de petites quantités de morphine ou de chloral » (loc. cit. J. LUCAS-CHAMPIONNIÈRE, 52).

Ils expérimentent à plusieurs reprises le chloralose et notent toujours au bout d'un certain temps une tendance irrésistible au sommeil. La perte de la conscience survient rapidement et totalement. Le sommeil est profond, sans rêve, et dure toute la nuit. Le réveil est aussi subit qu'a été l'invasion du sommeil, il est facile, sans lourdeur de tête, sans nausées. Ils constatent ainsi qu'à des doses variant entre 0,15 et 0,75 gr. le chloralose possède un précieux pouvoir hypnotique; et étant donné sa non nocivité sur le cœur et l'estomac, ils pouvaient déjà penser qu'il serait le médicament de choix des cardiaques et des dyspeptiques.

Dès les premiers essais de Ch. RICHET, la plupart des médecins de cette époque suivirent son exemple.

L. LANDOUZY et R. MOUTARD-MARTIN (35) le donnèrent chez des malades atteints d'insomnie rebelle et obtinrent un sommeil calme, réparateur, sans malaises le matin.

Ils constatèrent :

1° qu'il est sans danger à des doses ne dépassant pas 0,80 gr.; il n'y a pas de phénomènes d'intoxication, pas de céphalée ni de troubles digestifs au réveil;

2° qu'un gr. est une dose forte et qu'il vaut mieux le donner à des doses progressives; avec 0,50 gr. le sommeil est calme et profond même chez des malades ayant eu en vain recours à d'autres hypnotiques.

P. MARIE (35) obtint également un bon sommeil tranquille dans un certain nombre d'insomnies d'origines diverses.

Ch. SEGARD (35) conclut que le chloralose n'a pas d'action analgésique mais que c'est un hypnotique fidèle agissant rapidement sans provoquer le moindre malaise.

A. MARZO et C. LOMBROSO (51) ont obtenu chez des aliénés un sommeil absolument comparable au sommeil physiologique.

Ch. FÉRÉ (24) remarque une tolérance pour le produit beaucoup plus grande qu'on ne l'aurait cru d'abord, Ch. RICHET ayant fait des réserves particulières chez les hystériques (34).

Il l'a communément prescrit à la dose de 1 gr. et obtenu de bons résultats chez les épileptiques. Il donna jusqu'à 2,25 gr. chez un hystérique et obtint un excellent sommeil accompagné d'incontinence d'urine; le réveil fut excellent. Chez une choréique

0,60 gr. amenèrent en même temps que le sommeil la cessation des mouvements de la chorée.

La chloralose fut également beaucoup prescrit par CHOUPE (21) qui le juge hypnotique et doué de propriétés analgésiques. Dans toutes ses observations aucun trouble ne peut être noté. Un sommeil calme est toujours obtenu sans inconvénients, sans troubles psychiques.

Et cependant il notait : « Il est une première contre-indication qui ressort nettement de l'étude physiologique du chloralose; il ne doit jamais être prescrit aux sujets qui pour une cause quelconque présentent une hyperexcitabilité spinale ».

Pour lui, le sujet chloralosé est un hyperexcitable; le silence, le calme doivent être observés. Il fait également remarquer le rôle principal que joue la susceptibilité individuelle.

D'ailleurs Ch. RICHTER lui-même annonçait : « Mon chloralose n'est pas absolument et incomparablement supérieur aux autres hypnotiques » (74). Il avait déjà bien spécifié que le chloralose agissant sur le cerveau était un médicament psychique et par contre essentiellement individuel. Il avait fait observer que, chez les hystériques en particulier, les doses faibles produisent un effet exagéré.

Ainsi la dose de 0,40 gr. qui avait chez plusieurs individus procuré un sommeil analogue au sommeil physiologique, cette même dose, chez une jeune femme nerveuse, un peu hystérique ou chez un alcoolique pouvait provoquer une série d'accidents qui, sans être graves, étaient très désagréables pour le malade, pour l'entourage et le médecin.

Le sommeil était en effet agité, convulsif, troublé par des secousses musculaires, des tressaillements au

moindre bruit, et même de véritables accès de somnambulisme sans que le sommeil soit vraiment interrompu. Le malade ne se souvenait de rien au réveil et déclarait généralement qu'il avait parfaitement dormi.

Si odieuses que soient ces complications, elles ne sont jamais réellement graves. En ceci le chloralose s'écarte nettement du chloral qui à haute dose produit un état grave : la respiration est diminuée, le poulx misérable et le cœur s'affaiblit. La mort peut survenir sans que l'état comateux ait cessé.

Les doses modérées de chloralose ont été absolument inoffensives et des doses fortes ont été données sans inconvénient (FÉRÉ). Une malade de L. LANDOUZY ayant voulu se tuer prit 4 gr. de chloralose sans suites fâcheuses (75).

Si l'action du chloralose est variable c'est « parce qu'il agit sur l'élément le plus différencié et le plus délicat de l'organisme » (74). Il faut le manier avec prudence et « tâter » la susceptibilité des individus.

A côté de ces inconvénients réels le chloralose possède deux avantages incomparables : il ne trouble en rien les fonctions digestives et il n'a pas d'action nocive sur le cœur, au contraire il le tonifie et devrait être le médicament spécifique de l'insomnie cardiaque.

Le chloralose fut également donné avec succès chez des malades atteints de tuberculose pulmonaire grave. Sous son influence les malades retrouvèrent un bon sommeil reposant et les sueurs abondantes disparurent complètement (J. SACAZE, 80).

Dans un cas de tétanos, GRASSET obtint une diminution des contractures (32).

Plusieurs observations satisfaisantes furent réunies

dans la thèse de GOLDENBERG (32). Presque toujours le sommeil fut d'assez longue durée, 6-8 heures en général. Il eut l'occasion aussi d'observer quelques troubles nerveux consistant en soubresauts, tremblements, mais n'y attacha pas d'importance.

Malgré toutes ces bonnes observations on ne fut pas longtemps sans reconnaître de plus en plus au chloralose des propriétés toutes particulières.

En Italie, E. MARAGLIANO (53) a beaucoup étudié le chloralose et exposé les troubles nerveux dus à l'intoxication chloralosique. Il a noté des tremblements et des spasmes cloniques généralisés avec ou sans perte de connaissance, inconvénients qu'il a jugés peu graves puisqu'il a continué l'emploi du médicament. D'après lui, le chloralose posséderait la faculté de provoquer les manifestations de névropathies latentes dont il serait un précieux réactif.

E. CHAMBARD (16) l'a également beaucoup prescrit et il a trouvé qu'un des inconvénients était « son humeur capricieuse » non seulement chez des malades différents, mais chez le même malade.

Les autres inconvénients sont :

a) les complications psycho-motrices : des sujets endormis peuvent exécuter en plein sommeil des actes automatiques inconscients dont ils ne gardent pas le moindre souvenir; quelquefois actes de somnambulisme (promenades dans le dortoir, miction involontaire, chant, délires divers);

b) les complications motrices : le phénomène le plus fréquent et le plus saillant est le tremblement musculaire, ordinairement généralisé, survenant avant, pendant ou après le sommeil. Ce sont des secousses dont le nombre et l'intensité varient.

E. CHAMBARD distingue :

— un type ordinaire, semblable au tremblement du PG;

— un type choréiforme;

— un type épileptiforme.

Ce tremblement prédomine aux membres, généralement spontané, il est accru ou réveillé par des excitations extérieures. L'auteur trouve d'ailleurs que le chloralose est excellent dans les insomnies nerveuses ou liées à des affections chroniques cardiaques, mais qu'il est impuissant dans les insomnies des alcooliques; on pourrait l'accuser d'aggraver les symptômes musculaires des affections de l'appareil locomoteur, l'incoordination motrice des ataxiques et le tremblement des parkinsoniens. Toutefois E. CHAMBARD note ces résultats sans condamner le chloralose et ajoute : « Ne fût-il que le calmant des cardiaques, il serait encore pour ces malheureux un véritable bienfait et pour la thérapeutique une acquisition précieuse (16) ».

Bien qu'il ait obtenu quelques bons résultats analogues à ceux de Ch. FÉRÉ chez les épileptiques, E. MARAUDON DE MONTYEL (54, 55, 56, 57) est plus sévère.

Il étudie longuement le chloralose et constate qu'administré à des agités comme médicament diurne il est sédatif, mais par contre les nuits sont mauvaises et fort surexcitées.

D'autre part, l'hypnose chez les aliénés n'est ni profonde ni continue, facile à interrompre. Il reprend l'étude de l'action sédatrice du chloralose et découvre qu'en dehors des accidents musculaires qu'il est susceptible de déterminer, il n'est à conseiller ni chez les vésaniques, ni chez les PG comme calmant diurne, car, si son influence sédatrice est incontestable dans la

plupart des cas, dans d'autres elle est éphémère et n'est pas atteinte même par l'augmentation des doses. Il ajoute encore que chez les hallucinés le chloralose peut aggraver les troubles sensoriels ou visuels et conclut qu'on « n'a pas grand avantage de ce nouveau remède autour duquel, depuis deux ans, on mène si fort tapage » (56).

Notons en passant que les conditions de réussite ou d'insuccès ne sont pas les mêmes chez les aliénés que chez les malades à psychisme normal.

Si E. CHAMBARD et Ch. RICHET n'attachent pas grande importance à toutes ces complications, beaucoup de médecins commencent à s'effrayer et ne prescrivent plus qu'avec circonspection. Ainsi H. RENDU (70), après avoir longtemps et avec succès prescrit le chloralose, l'abandonne pour avoir eu de mauvais résultats chez une malade atteinte de tuberculose pulmonaire. Bientôt d'autres observations furent publiées sur les accidents dus à l'emploi du chloralose. Ch. TALAMON (82) en communique trois. C. BARDET fait remarquer que les accidents se multiplient.

TOUVENAIN, en mai 1894, signale à la Société de Thérapeutique (87) le cas d'une diabétique qui, après avoir pris 0,20 gr. de chloralose, se réveille au bout de deux heures dans un état ébrié et reprend une nouvelle dose. Trois heures plus tard elle se réveille de nouveau, présentant des tremblements généralisés, des mouvements désordonnés et de l'incohérence de la parole. Emission involontaire des urines et des matières.

RHAM (71) publie le cas d'une malade qui, à la suite d'absorption de 0,50 gr. de chloralose, fait à 3 heures du matin une série de crises convulsives durant chacune 4-5 minutes. Amnésie totale au réveil.

MOREL-LAVALLÉE (60) cite un cas personnel :

Il s'agit d'un pharmacien qui, après avoir irrégulièrement pris 7 ou 8 cachets de 0,50 gr., prend un soir 0,75 gr. de chloralose. Au milieu de la nuit il se réveille à demi-inconscient, les bras agités d'un tremblement à grandes oscillations. Il avait été en proie à cette crise pendant trois heures, durant lesquelles il paraissait éveillé, hagard, les yeux fixés sur le mur, secoué par un tremblement continu et dressé sur son séant, comme « crispé », semblant à tout moment devoir être étouffé par des mucosités qu'il ne pouvait expulser et qui occasionnaient des ronflements bruyants. De plus il marmottait des paroles inintelligibles.

Notons que la production de mucosités bronchiques n'a jamais été observée par Charles RICHET au cours de son expérimentation chez l'animal et qu'il faut des doses assez fortes pour que la sécrétion trachéo-bronchique existe. Elle s'observe très rarement chez l'homme aux doses hypnotiques, mais fut un des principaux inconvénients de l'emploi du chloralose en anesthésie humaine.

Ces observations vérifient sur l'homme l'action à la fois hypnotique et myélo-excitatrice du chloralose, en même temps que cette cécité psychique bien décrite par les expérimentateurs.

En 1900 M. MÉRIGOT DE TREIGNY (59) relate encore quelques cas d'intoxication où les spasmes musculaires sont constants. Les convulsions sont toniques et cloniques. Il y a toujours exagération de la réflexivité. Tous ces cas se sont d'ailleurs terminés par la guérison. Les spasmes cessent, le malade se réveille sans souvenir de la crise, sans hébétude, sans trouble.

En somme, dans la longue histoire du chloralose, il

n'y eut jamais d'accidents graves; seulement des inconvénients sérieux et très désagréables pour tout le monde.

A cette date, le chloralose cessa peu à peu d'être prescrit en thérapeutique et son emploi fut réservé presque uniquement aux laboratoires de physiologie.

Rappelons que pendant la guerre Charles RICHET (76) a obtenu de bons résultats avec le chloralose comme anesthésique chez des blessés en état de choc et d'hypotension qui n'auraient pu supporter un autre anesthésique, mais les réactions qui l'avaient fait abandonner comme hypnotique subsistaient toujours : l'agitation au cours du sommeil anesthésique était assez fréquente pour qu'on n'ait pu songer à l'utiliser couramment malgré de sérieux avantages.

Quelques années plus tard, J. CHEVALLIER (18, 19, 20) et A. CHERBULIEZ (19) reprennent l'étude du chloralose et affirment que si ce produit est seulement utilisé dans les laboratoires c'est que sa préparation est délicate et que les produits commerciaux dont se servent les physiologistes présentent entre eux de grandes différences d'activité et de toxicité, ainsi que des variations plus ou moins marquées d'hyperexcitabilité médullaire. D'après eux, toutes ces différences seraient dues à une purification imparfaite du produit contenant du parachloralose. Ils rappellent l'opinion de U. Mosso (63) qui avait trouvé le parachloralose toxique et affirment que c'est à sa présence que sont imputables tous les inconvénients signalés par les anciens auteurs.

Les recherches d'AGULHON sur la préparation industrielle des sucres chimiquement purs ont permis de fabriquer du chloralose pur. Ce chloralose fond à 187° au lieu de 184°, sa solubilité dans l'eau à 15°

est de 0,41 % et de 0,864 % à 37°. Employé aux doses habituelles chez le chien, il a produit des anesthésies remarquablement calmes.

Les auteurs emploient la méthode de H. CARDOT et H. LAUGIER pour étudier le seuil du réflexe linguo-maxillaire, et constatent qu'avec le chloralose du commerce on obtient au début de l'action un abaissement du seuil qui est en fonction de l'hyperexcitabilité tandis qu'avec le chloralose pur on a une élévation très nette du seuil.

Sur l'homme les effets du chloralose pur sont identiques à ceux décrits par L. LANDOUZY, P. MARIE ou Ch. FÉRÉ, avec cette différence qu'il faut des doses moins fortes et qu'on ne note jamais le moindre inconvénient.

J. CHEVALLIER pense que ce chloralose pur, qu'il dénomme chloralosane pour le différencier des chloraloses commerciaux, est appelé à prendre une place honorable parmi les hypnotiques.

A la suite de ces communications l'attention des cliniciens est attirée sur ce nouveau produit et des observations sont publiées (A. MARIE, V. KOHEN, 58). Celles-ci concernent des malades atteints de PG, de manie rémittente, d'hypomanie dégénérative, d'excitation maniaque, de démence sénile, dont l'insomnie avait résisté aux autres hypnotiques. A des doses variant de 0,10 à 0,40 gr. *per os*, le sommeil est obtenu sans accidents. A Sainte-Anne le chloralose fut donné pendant plusieurs semaines sans qu'on ait observé la moindre accoutumance ou intolérance.

Enfin la thèse de Genève de Willy VAN LAER (88) vient confirmer sur tous les points les travaux français de J. CHEVALLIER et A. CHERBULIEZ.

OBSERVATIONS SUR L'EMPLOI DU CHLORALOSE PUR

A la suite des travaux que nous venons d'exposer, le chloralose pur (P. F. 1870) fut de nouveau prescrit par les médecins.

Tout d'abord on a pu croire que l'hypnotique de choix était enfin réalisé. Malheureusement, bien vite on a dû se rendre compte que non seulement le produit n'était pas au point, mais qu'il retraçait absolument les accidents relatés dès 1893 : tremblements, incertitude musculaire, mouvements convulsifs de la face et des membres, somnambulisme, etc.

Nous avons pu recueillir un certain nombre d'observations datant de cette époque. Nous en citerons quelques-unes qui nous paraissent concluantes, et nous résumerons sous forme de tableau la plupart d'entre elles.

Observation I. — M. R..., âgé de 79 ans, de bonne santé, pesant 75 kilos, prend un soir, à 22 heures, deux cachets de chloralose de 0,30 gr. chacun; il était sous le coup d'une grande douleur et voulait dormir. Il a dormi sans se réveiller jusqu'au lendemain neuf heures, et a déclaré à ceux qui l'entouraient que jamais il n'avait mieux dormi. Mais, pendant la nuit, M^{me} R..., qui reposait à côté de lui, a été effrayée de le voir s'agiter convulsivement; en vain elle essaya de le réveiller, ce fut impossible. Très inquiète, elle appela un médecin qui fut aussi très inquiet. Impos-

sible de réveiller le malade qui avait des secousses convulsives. L'invisibilité était complète et la pupille contractée. Il était 2 heures du matin; le calme revint peu à peu. Le réveil fut irréprochable. Nulle dyspepsie, appétit conservé, et pas de tremblements.

Observation II. — M^{me} C..., âgée de 17 ans, légèrement insomnique par suite de surmenage, avait pris l'habitude de prendre des soporifiques (barbituriques) sans grand succès. Etant donné la non nocivité du chloralose elle prend, dans la soirée, un, puis deux cachets. Vers 1 heure du matin, n'ayant pas encore dormi, elle prend un troisième cachet (de 0,30 gr. chacun). Au bout d'une demi-heure, la jeune fille se met à geindre. On la trouve assise sur son lit, les yeux ouverts. Elle ne répond pas aux questions qu'on lui pose. A partir de ce moment, elle entre dans un semi-coma, et des crises convulsives surviennent généralisées aux membres et à la face (trismus) qui durèrent jusqu'à ce que survienne une abondante et inconsciente émission d'urine. Dès lors les convulsions cessent pour être remplacées par un sommeil calme. A 10 heures du matin, la malade se réveille n'ayant conservé aucun souvenir de ce qui s'était passé. Elle n'éprouvait du reste aucun malaise.

Observation III. — M. M..., très surmené et ne pouvant dormir, après un repas très léger, prend à 10 heures du soir un cachet de 0,30 gr. de chloralose. A 11 heures, ne dormant pas, il prend un deuxième cachet et s'endort peu de temps après. Il est éveillé vers minuit et demi par des régurgitations d'une amertume ressemblant à de la bile. A 5 heures du matin, état convulsif : tremblements des membres, impossibilité de parler correctement. Ne reconnaît

pas sa femme. Cet état s'est aggravé jusqu'à 7 heures avec de véritables convulsions des membres, dilatation des pupilles, troubles de la parole, sueurs, etc. Un médecin, mandé d'urgence, pense à une intoxication par les alcaloïdes. Après 8 heures du matin les mouvements convulsifs se sont atténués. Le malade peut de nouveau parler et reprend le contrôle de ses mouvements. Il éprouve de la courbature dans la journée.

Observation IV. — M^{me} G..., atteinte de névrose d'angoisse, prend un soir deux cachets de chloralose à 0,30 gr. Le lendemain matin, vers 7 heures, on trouve la malade dans l'état suivant : perte de connaissance, agitation et secousses cloniques, état sub-comateux, délire. Le sommeil est profond, les réflexes exagérés. A 11 heures du matin tout est rentré dans l'ordre normal. La malade n'a pas le moindre souvenir de ce qui s'est passé.

Ces observations vérifient une fois de plus la formule : « Le chloralose endort le cerveau et éveille la moelle. »

Ainsi donc le chloralose absorbé par la voie buccale exerce chez l'homme une action secondaire excitante :

1° à doses faibles habituelles, chez certains sujets sensibles, ou dans certaines conditions d'hyperexcitabilité;

2° à doses fortes, absorbées accidentellement.

Etant donné qu'après cette nouvelle expérimentation, chez l'homme, du chloralose, même parfaitement pur, nous n'étions pas plus avancés qu'en 1894, nous avons été amenés à reprendre l'étude expérimentale du chloralose comme hypnotique, à recher-

MALADES	DOSES	SOMMEIL	INCIDENTS
Ca du rectum.	^{gr.} 0,30	Sommeil prolongé	Délire, sueurs
Insomnique ..	0,30	Sommeil interrompu	Secousses violentes, agitation
F. nerveuse ..	0,60	Dure 8. h., état comat.	Tremblements
F. insomnique.	0,60		Crises de convulsions durant 1 h. et demie
Malade âgé fébrile	0,30	Perte de connaiss.	Miction involontaire
Insomnique (60 ans) ...	^{2h. pl. tard} 0,30	Dort bien Réveillé	Tremblements généralisés, aphasie
Pottique cachectique ..	0,30		Tremblements, agitation désordonnée
Grand nerveux ..	0,60		Crise de somnambulisme
Bacillaire pneumonique.	0,30 le lend. 0,60	Dort bien	Mouvements désordonnés, spasmes
F. nerveuse ..	0,60	Coma	Syndrome tétanique
Insomnique ..	0,60	Coma	Gestes désordonnés, hallucinations
Insomnique ..	0,30		Trismus, tétanie
J. f. urémique.	0,60		Vertiges, contractions musculaires, myoclonie, état d'ivresse
Cancéreux (70 ans) ..	0,60		Etat somnambulique
Insomnie rebelle	0,30		Incontinence des matières, crise de somnambulisme
Cardiaque ...	0,30	Torpeur persistante	Soubresauts, mouvements désordonnés
Dyspeptique ..	0,30 + 0,30	Durée insuffisante	Agitation, tremblements, mouvem. désordonnés
J. f. insomnique (29 ans).	0,60	Coma	Mouvements incoordonnés involontaires des membres, avec secousses fréquentes, tremblem. de la mâchoire.
			Secousses diaphragmatiques

cher la cause de son action secondaire excitante et le moyen de la supprimer aux doses utilisées comme hypnotique.

Nous y étions encouragés d'ailleurs par le fait que le produit avait sur les autres hypnotiques de réels avantages : pas de nocivité sur les principaux organes et appareils, pas d'accoutumance ni d'accumulation.

Rappelons que les barbituriques couramment utilisés sont maintenant inscrits au tableau C en raison des dangers que fait naître leur emploi abusif.

Depuis les expériences de J. CHEVALLIER il était classique d'admettre (et c'est encore aujourd'hui l'opinion de beaucoup de médecins) que les accidents nerveux étaient dus à des impuretés du chloralose et en particulier à la présence de parachloralose. Aussi nos premières expériences sur l'animal ont-elles été faites avec :

- a) du chloralose pur;
- b) du chloralosane;
- c) du chloralose contenant du parachloralose;
- d) du parachloralose.

Nous ne relaterons pas toutes les expériences qui furent faites, nous nous bornerons à en indiquer quelques-unes :

EXPÉRIENCES FAITES AVEC LE CHLORALOSE PUR .

I. — Chloralose 0,05 gr. pK
per os, cobaye de 370 gr. :

13 h. 45 : Ingestion.
14 h. 30 : Torpeur.
15 h. : Sommeil.
15 h. 15 : Quelques mouvem.
nerv., tremblem.
15 h. 30 : Touj. trembl., mais
semble réveillé.
16 h. 15 : Dort calmement.
16 h. 45 : Dort, mais tremble-
ments.
17 h. 45 : Torpeur.
18 h. 30 : Retour à l'état nor-
mal.

Conclusion. — Endormis-
sement 1 h. 1/4 après l'inges-
tion. Sommeil durant 3 h. en-
viron, suivi d'une période de
torpeur précédant le réveil.

II. — Chloralose 0,07 gr. pK
per os, lapin de 2 kg. 280 :

13 h. 40 : Ingestion.
14 h. : Début de torpeur.
14 h. 45 : Semble dormir.
15 h. 30 : Quelques secousses,
surtout de la tête.
16 h. : Légèrement agité,
éternuements.
17 h.-19 h. 15 : Dort toujours,
toujours légèrem.
agité.
20 h. 15 : Semble se réveil-
ler.
21 h. : Pas encore réveillé.
Il semble qu'il y ait
exagération des sé-
crét. bronchiques.
21 h. 45 : Cherche à se re-
mettre sur ses pat-
tes, perte d'équili-
bre.
22 h. 15 : Pas encore revenu
à la normale.

Conclusion. — Sommeil très
prolongé avec résolution mus-
culaire et faible agitation.

III. — Chloralose 0,10 gr. pK
per os, cobaye de 420 gr.

10 h. 20 : Ingestion.
10 h. 45 : Engourdissement,
augmentation de la
réflectivité.
11 h. : Tremblements, os-
cillations.
11 h. 30 : Oscillations + vio-
lentes; trembl.; en
même temps semble
dormir; résolution
musculaire; réflec-
tivité exagérée.
13 h. 30 : Convulsions quand
l'animal est déran-
gé de sa position.
14 h. 30 : Toujours dans le
même état, avec
toujours réflectivité
exagérée.
14 h. 45 : Début du réveil,
encore torpeur.
16 h. : Revient à la
normale.

Conclusion. — Torpeur une
demi-heure après l'ingestion,
mais avec phénomènes ner-
veux : oscillations violentes
et secousses, particulièrement
quand il est dérangé de sa
position. Sommeil interrompu
par des périodes d'excitation.
Tremblements continuels. Re-
tour à la normale 6 heures
après l'ingestion.

IV. — Chloralose 0,20 gr. pK
per os, cobaye de 380 gr. :

Sommeil très agité durant
6 heures, retour à la nor-
male en 7 heures.

V. — Chloralose 0,30 gr. pK
per os, cobayes :
Mort en 7 heures.

VI. — Chloralose 0,50 gr. pK
per os, cobayes :
Mort en 4 heures.

En résumé, le chloralose même très pur (P. F. 1870) s'est montré toxique chez le lapin et le cobaye à la dose de 0,30 gr. par kilo. La dose de 0,05 gr. est insuffisante pour provoquer le sommeil et produit seulement une légère torpeur. Le sommeil apparaît pour des doses de 0,10 et 0,20 gr. par kilo; l'animal met environ 45 minutes à s'endormir et dort profondément pendant 5-6 heures. Le sommeil s'accompagne de tremblements, d'hyperréflexivité médullaire, de convulsions surtout lorsque l'animal est dérangé de sa position, et de résolution musculaire.

L'animal ne peut être réveillé pendant tout le temps que dure l'action du chloralose.

EXPÉRIENCES FAITES AVEC LE CHLORALOSANE.

I. — 0,05 gr. pK : Endormissement, surtout torpeur; peu d'accidents nerveux; pas de secousses ni de mouvements spontanés.

II. — 0,10 gr. pK : Sommeil. Accidents nerveux : perte d'équilibre, agitation. Tremblements continuels.

III. — 0,20 gr. pK : Sommeil et retour à la normale en 7 heures environ.

IV. — 0,30 gr. pK : Mort en 7 heures.

V. — 0,50 gr. pK : Mort en 4 heures.

VI. — 1 gr. pK : Mort en 2 heures.

Avec le chloralosane nous obtenons des résultats identiques à ceux obtenus avec le chloralose pur.

EXPÉRIENCES FAITES AVEC DU CHLORALOSE CONTENANT DU PARACHLORALOSE

I. — Chien de 6 kg 300, injection I.V. de :

Chloralose ordinaire..... 0,70

Parachloralose pur..... 0,05

Rien de particulier à noter, aucune hyperexcitabilité réflexe.

II. — Chien de 6 kg 400, injection I.V. de :

Chloralose 0,65

Parachloralose 0,05

Même excitation qu'avec le chloralose.

III. — Lapin de 1 kg 980, injection de :

Chloralose

Parachloralose

à 0,10 pK

Réflexivité exagérée, mais plutôt moindre que chez le lapin ayant ingéré du chloralose seul.

EXPÉRIENCES FAITES AVEC DU PARACHLORALOSE

I. — Cobaye de 270 gr., ingestion de 0,10 pK de parachloralose :

Aucune action, ni endormissement, ni excitation; ne réagit pas si on lui pince l'oreille; aucune toxicité.

II. — Cobaye de 510 gr., ingestion de 0,20 gr. pK de parachloralose :

Aucune action toxique. Pas d'endormissement ni d'excitation.

Ainsi le parachloralose administré pur par la voie buccale à doses fortes ne produit aucun effet toxique, ni même aucun effet sensible : ni excitation, ni sommeil; il ne renforce en rien l'action excitante du chloralose lorsqu'on l'administre avec celui-ci par la voie buccale.

La seule action qu'on puisse lui reconnaître est plutôt une action sédatrice sur les phénomènes d'excitation produits par le chloralose.

Nous pouvons donc convenir que le parachloralose

était entièrement innocent des méfaits qu'on avait voulu lui attribuer, ce que d'ailleurs Ch. RICHET avait signalé dès le début de ses recherches (37). En effet il donna à des chats généralement très sensibles au chloralose 2 gr. de parachloralose sans obtenir d'effets appréciables.

Chez une chienne de 3 kg 700, 10 gr. de parachloralose restèrent également sans effet.

Une petite tanche vécut 15 jours dans de l'eau contenant un grand excès de parachloralose.

L'hyperexcitabilité observée au cours du sommeil chloralosique est donc bien inhérente au chloralose lui-même.

SUPPRESSION DE L'ACTION EXCITANTE SECONDAIRE

L'excitabilité étant due uniquement au chloralose, nous avons cherché à la supprimer en ajoutant au chloralose un corps ayant une action sédative médullaire.

Nous avons étudié chez l'animal les effets obtenus par du chloralose additionné des divers sédatifs médullaires ou encéphalo-médullaires connus.

ÉTUDE DES ASSOCIATIONS DIFFÉRENTES.

1° *Les bromures* aux doses de 0,05, 0,10 et 0,20 gr. pKg associés à 0,10 gr. de chloralose pKg n'ont pas supprimé l'excitation mais ont diminué la durée du sommeil;

2° *L'hydrate de chloral* (0,10 et 0,20 gr. pKg *per os*) associé à 0,10 gr. de chloralose pKg donne un sommeil entrecoupé de phases d'excitation, pouvant aller jusqu'aux convulsions. Le sommeil, qui dure environ 3 heures, est toujours précédé et suivi d'une période de torpeur. Donc pas d'action sédative.

3° *Le butyl-chloral* et *l'hypnal* (0,02 et 0,05 gr. pKg) n'ont pas eu plus d'action. L'hypnal s'est montré d'ailleurs assez toxique (mort en 6 heures à la dose de 0,05 gr. pKg);

4° H. BUSQUET (12) ayant préconisé les effets sédatifs médullaires du sel de lithium de l'acide cinnamique, nous avons continué nos expériences par *les cinnamates* :

a) de lithium;

b) de magnésium (celui-ci ayant été choisi pour son action sédative propre).

Ces divers cinnamates ont permis de noter une légère amélioration des accidents nerveux sur quelques animaux, mais ils ne les suppriment pas entièrement;

5° Nous avons cherché à renforcer l'action des cinnamates par l'adjonction des divers sédatifs déjà étudiés :

I. — Expérience : 2 lapins :

Chloralose	} ââ 0,05 gr. pKg <i>per os</i>
Butylchloral	
Cinnamate de Mg.....	
Bromure de Strontium.	
Chloralose	} ââ 0,10 gr. pKg <i>per os</i>
Butylchloral	
Cinnamate de Mg.....	
Bromure de Strontium.	

Sommeil entrecoupé de périodes d'excitation (plus violentes dans le deuxième cas = ââ 0,10) et mouvements convulsifs des pattes. Exagération de la sécrétion bronchique. Sommeil de 3 heures dans le premier cas, et au minimum de 9 heures dans le second cas.

II. — Expérience : cobayes :

Chloralose	} ââ 0,05 gr. pKg <i>per os</i>
Butylchloral	
Cinnamate de Mg.....	
Bromure de Strontium.	

Pas de sommeil véritable (d'ailleurs 0,05 gr. de chloralose n'amènent pas le sommeil), seulement engourdissement. Pas d'accidents nerveux.

Chloralose	0,05 gr. pK
Butylchloral	{
Cinnamate de Mg.....	
Bromure de Strontium.	

ââ 0,10 gr. pKg *per os*

Mêmes résultats.

III. — Expérience :

0,07 gr. pKg	Chloralose	{
	Cinnamate de Mg.....	
	Bromure de Strontium.	

ââ 0,10 gr. pKg *per os*

a) Trois cobayes : Sommeil avec mouvements convulsifs violents et tremblements. L'agitation semble cesser par chauffage;

b) Lapin : Peu de sommeil, surtout torpeur, durant environ 3 heures;

c) Chien (5 kg 300) : Endormissement pénible, avec forte agitation permanente. Puis sommeil paisible, avec tremblements et mouvements convulsifs des pattes. Tremblements cessent par chauffage.

Tous ces mélanges n'ont pas eu d'action bien nette;

6° Nous avons alors cherché à utiliser non plus le mélange de cinnamates et de bromures, mais des combinaisons cinnamique-bromées dans lesquelles le brome est fixé sur la liaison éthylénique.

Les premières expériences faites avec un cinnamate de Mgr bromé ont donné des résultats très encourageants. Mais, étant donné la faible proportion de base dans la composition du cinnamate de magnésium ($Mg = 24$; cinnamate de $Mg = 638$), nous avons pensé qu'il n'y avait aucun inconvénient à substituer au sel de Mg le sel de Na qui est d'une préparation plus facile.

I. — Expérience :

Chloralose }
Cinnamate de Na dibro } à 0,10 gr. pKg *per os*

a) Lapin de 2 kg 510 :

- 9 h. 40 : Ingestion. Le lapin se montre avant l'expérience excité et batailleur.
10 h. 15 : Somnolent, très calme; s'endort.
11 h. : Eveillé par moi, se rendort très vite, toujours calme.
11 h. 20 : Sorti tout seul de sa cage, se promène dans le labo.
12 h. : Se rendort très calme.
13 h. 30 : Se promène dans le labo.
14 h. 30 : Eveillé, normal, mais très calme.
15 h. : Eveillé.

b) Chien de 4 kg 300 :

- 15 h. 10 : Ingestion.
15 h. 20 : Couché à terre, légers tremblements.
15 h. 25 : Endormissement, très calme.
15 h. 50 : Quelques faibles secousses, puis un peu plus fortes, cessant très rapidement.
15 h. 55 : Très calme, dort profondément, réflectivité normale.
17 h. 35 : Toujours endormi profondément. Est incapable de marcher. Est descendu à la chambre chaude.

A remarquer : — Action remarquablement rapide; généralement la période précédant le sommeil dure une heure environ.

En résumé, avec l'association de :

Chloralose }
Cinnamate de Na dibromé. } à 0,10 gr. pKg *per os*

on observe :

— chez les lapins : un très bon sommeil, très calme. Les quatre lapins traités n'ont montré aucune excitation, quelquefois pas de sommeil, mais toujours le plus grand calme;

— chez les chiens : les trois chiens expérimentés ont bien dormi sans phénomènes d'excitation;

— chez les cobayes : un endormissement rapide et un effet sédatif de la douleur.

II. — Expérience : lapin de 2 kg 830 :

Chloralose

0,10 gr. pKg per os

Cinnamate de Na dibromé.....

0,20 gr. pKg per os

9 h. 50 : Ingestion.

10 h. 15 : Très calme.

10 h. 45 : Eveillé, mange.

11 h. : Somnolent, dort.

A dormi sans un mouvement jusqu'à :

16 h. 15 : Somnolent.

17 h. 45 : Semble vouloir se rendormir, toujours très calme.

19 h. : Eveillé.

Le cinnamate de Na (0,10 gr., 0,20 gr. associé à 0,10 gr. de chloralose) a donné généralement un très bon sommeil, apparaissant une heure environ après l'ingestion et durant à peu près 5 heures. L'animal est calme, en résolution musculaire. Il est normalement sensible aux bruits extérieurs.

Voici un tableau résumant quelques-unes de nos expériences et qui met en relief l'action sédatrice des cinnamates de Mg ou de Na bromés :

ANIMAUX	FORMULES	SOMMEIL			TORPEUR
		AGITÉ	PLUS CALME	TRÈS CALME	
Cobayes	Chloralose 0,05 pK				II
—	Chloralose 0,10 pK				
—	Chloralose 0,20 pK	I			
Lapin	Chloralose 0,07 pK	I			
Cobayes	Chloralose 0,10 BrNa 0,05-0,10-0,20	III	I		
Cobayes	Chloralose 0,05 Cinnam.Mg 0,30		I		I
—	Chloralose 0,10 Cinnam.Mg 0,20/0,30/0,50	II	II		I
Cobayes	Chloralose 0,05 Chloral 0,10	I			
—	Chloralose 0,10 Chloral 0,10/0,20	II			
Cobayes	Chloralose Cinnam.Mg } ââ 0,05 Br ² Sr Butylchloral }				III
Lapin	Id.		I		
Cobaye	Chloralose 0,05 Cinnam.Mg } ââ 0,10 Br ² Sr Butylchloral }				I
Lapin	Chloralose Cinnam.Mg } ââ 0,10 Br ² Sr Butylchloral }		I		
Cobayes	Chloralose 0,07 Cinnam.Mg } ââ 0,10 Br ² Sr }	II			I
Chien	Id.		I		
Lapin	Id.				I

ANIMAUX	FORMULES	SOMMEIL			TORPEUR
		AGITÉ	PLUS CALME	TRÈS CALME	
Cobayes	[Chloralose 0,05 Cinn.MgBr 0,10				I
—	[Chloralose 0,07 Cinn.MgBr 0,10			III	
—	[Chloralose Cinn.MgBr } ââ 0,10		I	II	
Lapin	Id.			II	
Chien	Id.			II	
Cobayes	[Chloralose 0,10 Hypnal 0,05-0,10-0,20			III	morts
Cobayes	[Chloralose Cinn.MgBr } ââ 0,10 Hypnal 0,02			II	
—	[Chloralose Cinn.MgBr } ââ 0,10 Hypnal 0,01		I		
—	[Chloralose 0,07 Cinn.MgBr 0,10 Hypnal 0,02			II	
—	[Chloralose 0,07 Cinn.MgBr 0,10 Hypnal 0,05			II	
Cobayes	[Chloralose Cinn.NaBr } ââ 0,10	II	II	I	
Lapins	Id.			IIII	I
Chiens	Id.			I	II
Cobayes	[Chloralose 0,10 Cinn.NaBr 0,20	I	II		

Nous savons qu'il existe une grande différence entre l'action sédative du Brome minéral et celle du Brome organique, ce dernier étant beaucoup plus actif.

Nous avons recherché si des différences dans le degré de la bromuration amenaient des différences d'action.

Nous avons ainsi étudié :

- a) le cinnamate de Na mono-bromé;
- b) — — — di-bromé;
- c) — — — tri-bromé;
- d) — — — tétra-bromé.

Ces deux derniers sels ont une action sédative plus faible et une action toxique plus prononcée que les deux premiers, qui sont sensiblement équivalents quant à l'action et à la toxicité. Le dérivé mono-bromé étant de préparation plus délicate a été abandonné.

L'acide cinnamique di-bromé a donc été adopté; cet acide peut être appelé aussi : phényldibromopropanoïque.

C'est un corps peu toxique. Administré par la voie buccale sous la forme de sel de Na chez des cobayes, des lapins ou des chiens, soit à doses fortes uniques (1-2 gr. pKg), soit à doses faibles répétées (0,10 gr. pKg) tous les jours pendant huit jours, il n'a rien produit de notable chez ces animaux, il n'y a pas d'accumulation.

Il restait à choisir les dérivés — sels ou éthers — de cet acide les plus propres à l'administration chez l'homme.

Le sel de Na a le désavantage d'être peu stable et

sa décomposition par l'humidité de l'air, impossible à éviter sous la forme de cachets, engendré un produit d'odeur déplaisante, l'aldéhyde phényléthylique.

Le sel de Mg renferme trop peu d'élément Mg pour être intéressant.

Notre choix s'est arrêté sur un mélange à parties égales d'acide dibromocinnamique et de dibromocinnamate d'éthyle. Voici les raisons de ce choix :

Les dérivés de l'acide dibromocinnamique renferment environ 50 % de Br, dont une partie est directement titrable par le nitrate d'Ag. Sans doute agissent-ils en libérant lentement leur Br dans l'organisme et ce Br à l'état naissant, vient rendre la moelle insensible aux effets secondaires excitants que le chloralose peut exercer aux doses habituelles.

L'acide lui-même décomposé assez rapidement dans le tube digestif, exerce une action sédative immédiate; celle-ci est continuée par l'éther dibromocinnamique qui agira plus lentement et d'une façon plus durable, lorsqu'il aura été saponifié au niveau du duodénum par la lipase pancréatique et la bile. Cet éther est d'ailleurs utilisé chez l'homme comme sédatif de l'hyperexcitabilité réflexe.

Expérimentalement chez des animaux, le mélange d'acide et d'éther s'oppose nettement à l'action excitante du chloralose. Le mélange de 0,10 gr. d'acide dibromocinnamique, de 0,10 gr. de dibromocinnamate d'éthyle et de 0,10 gr. de chloralose par kilo, administré à l'animal par la voie buccale, provoque très vite de la somnolence et amène, en une heure environ, un sommeil paisible, sans anesthésie générale, au cours duquel on ne note pas d'excitabilité anormale spontanée. Si l'on change l'animal de position et si on lui pince l'oreille, il réagit à ces excitations

de façon normale et se rendort aussitôt après, sans manifester d'hyperexcitabilité. Après un sommeil de 6 à 7 heures, le réveil est facile et total.

En résumé, le chloralose a une action hypnotique nette, les accidents nerveux qui l'accompagnent ne sont pas dus au parachloralose, celui-ci n'ayant pas d'action propre; ils peuvent être évités par l'addition à 0,10 gr. de chloralose d'une dose égale d'acide dibromo-cinnamique et de dibromo-cinnamate d'éthyle.

EXPERIMENTATION CHEZ L'HOMME

Au cours de notre expérimentation dans les hôpitaux, nous avons pris soin de n'utiliser que les produits qui voient leurs effets secondaires entièrement supprimés au cours d'une expérimentation très sévère chez l'animal.

Nous avons plusieurs fois utilisé sur nous-même cette association et généralement obtenu le bon sommeil du chloralose sans que l'on ait à noter les inconvénients que ce produit présente parfois à l'état isolé.

Le sommeil survient après trois quarts d'heure environ, il est profond, se poursuit paisiblement, sans aucun signe d'excitation médullaire pendant sept à neuf heures. Le réveil est facile, on est tout à fait dispos, on n'a pas de lourdeur de tête, ni le moindre malaise.

Les quelques observations résumées qui suivent viennent confirmer notre propre expérience.

MALADES	DOSES	SOMMEIL	RÉVEIL
	Cachets		
Règles doulou- reuses	1	Durée : 9 h.	Excellent
T. C. avec excitation ..	2	Calme; dimin. de l'excitation	Pas de malaise
Angine de poi- trine	2	Ininterrompu	Cessat. de l'angoisse
Insomnique ..	1	Excellent	Facile, pas de phéno- mènes dépressifs
R. A. A.	1	Profond	Euphorique
Opéré d'un dé- collement de la rétine ...	2	Calme	Agréable
Opéré d'une déviation de la cloison ..	1	Toute la nuit	Normal
Dyspeptique ..	1	Dort 7-8 h. calmement	Euphorique, bon appétit
Ca du vagin ..	2	Très bon	Sensat. de bien-être
Hoquet durant depuis deux jours	2	Cessation du hoquet	
Foie malade, surmenage ..	2	Calme, pas de cauchemars	Excellent, pas de nausées
Ca du sein ..	2	Profond toute la nuit	Aucun trouble au réveil

Chaque cachet contenait :

Chloralose	0 gr. 150
Acide bromocinnamique	0 gr. 175
Ether bromocinnamique	0 gr. 175

Il semble donc que les dérivés cinnamiques dibromés puissent être considérés comme de bons correctifs des actions secondaires excitantes que développe quelquefois le chloralose.

CONCLUSION

Le chloralose est doué de propriétés hypnotiques réelles et depuis longtemps on a songé à l'utiliser en thérapeutique, car il n'est pas toxique et respecte toutes les fonctions de la vie organique.

Malgré les apparences, ce n'est pas un hypnotique de choix, en raison de son action secondaire myélo-excitatrice; il détermine chez certains sujets un sommeil agité, avec des mouvements convulsifs, des tremblements, des secousses; inconvénients peu graves, mais assez désagréables pour qu'on ait cessé de prescrire le chloralose.

Certains auteurs ont admis que ces phénomènes d'hyperexcitabilité seraient produits par des impuretés et on a notamment incriminé le parachloralose, isomère du chloralose.

Notre expérimentation sur l'animal a bien montré que les chloraloses les plus purs (P. F. 187°) peuvent provoquer ces phénomènes et que, par contre, le parachloralose ne produit aucun effet toxique, mais plutôt une action sédative sur les phénomènes d'excitation dus au chloralose. L'hyperexcitabilité médullaire est donc bien produite par le chloralose lui-même.

Nous avons tenté de la faire disparaître en adjoignant au chloralose divers sédatifs médullaires ou encéphalo-médullaires. L'hydrate de chloral, le butyl-chloral, l'hypnal et divers bromures n'ont amené

aucune sédation sensible. Les cinnamates de Na, de Li et de Mg ont diminué l'intensité des accidents nerveux.

Nous avons alors cherché à utiliser des combinaisons bromo-cinnamiques qui nous ont donné de bons résultats. Après avoir étudié l'activité des dérivés mono, di, tri et tétra-bromés, nous avons fixé notre choix sur l'acide cinnamique dibromé qui est très peu toxique.

Chez l'animal, l'addition à 0,10 gr. de chloralose d'une dose égale de cinnamate de Na dibromé produit un bon sommeil paisible, sans aucune excitation.

Chez l'homme nous employons comme correctif de l'action du chloralose sur la moelle un mélange à parties égales d'acide dibromo-cinnamique et de dibromo-cinnamate d'éthyle.

Le chloralose corrigé permet un sommeil calme, réparateur, sans actions secondaires fâcheuses. Etant donné la non-toxicité du chloralose, cette association a les plus larges indications en thérapeutique.

Vu, le Doyen :

TIFFENEAU.

Vu, le Président :

LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :

Le recteur de l'Académie de Paris,

ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- P. Abrami, M^{me} Bertrand-Fontaine, R. Wallish, Didier-Hesse, Mc Closon, Laurent.* — Sur les causes d'erreur imputables au chloralose dans les recherches sur le métabolisme des glucides et des lipides du foie. (Biol. 1934, 116, p. 576.) (1)
- L. d'Amore.* — Sopra un nuovo ipnotico, il cloralosio. (Atti d. R. Ac. med. chir. di Napoli, 1893, 43, p. 158.) (2)
- E. Bachrach et A. Jullien.* — Le chloralose et l'expérimentation. (Journ. de Médec. de Lyon, 1931, 12, p. 465.) (3)
- C. Bardet et Constantin.* — De la valeur comparée des médicaments hypnotiques; essai de classification de ces médicaments. (Semaine méd., 1894, p. 46.) (4)
- R. Bargy et J. Gautrelet.* — Nouvelles recherches sur l'action physiologique du chloralose. (Biol. 1928, 99, p. 700.) (5)
- H. Baruk.* — L'association scopolamine chloralose. Action physiologique expérimentale et essais thérapeutiques en neuro-psychiatrie. (Gaz. méd. de France, 1^{er} janv. 1934, p. 39.) (6)
- H. Baruk et Ch. Massaut.* — Action physiologique expérimentale et clinique du scopochloralose. Scopochloralose et bulbocapnine. Application à quelques problèmes de la catatonie expérimentale. (Ann. Méd. psych., 1936, 94, p. 702.) (7)

- H. Baruk, M^{me} Gevaudan, R. Cornu et J. Mathey.* — Action vasculaire du scopochloralose. Quelques mécanismes physiologiques de ses effets thérapeutiques dans l'hystérie. (Ann. Méd. psych., 1936, 94, p. 187.) (8)
- L. Binet.* — Etude physiologique des anesthésiques. (J. Méd. français, 1920, p. 355.) (9)
- P.-L. Briault et J. Gautrelet.* — Influence de l'adrénaline sur l'anesthésie par le chloralose. (Biol., 1913, 75, p. 40.) (10)
- L. Brull.* — Chloralose et sécrétion urinaire. (Biol., 1927, 97, p. 734.) (11)
- H. Busquet et Vischniac.* — Diminution considérable de l'excitabilité médullaire par l'acide phénylacrylique; rôle de la chaîne latérale éthylénique dans cet effet. (Presse méd., 1924, 94, p. 934.) (12)
- J. Camus.* — 1° Recherches sur les centres du vomissement. (Biol., 1912, 73, p. 155.) 2° Paralysie expérimentale des centres respiratoires. (Biol., 1913, 74, p. 761.) (13)
- L. Camus et J.-P. Langlois.* — Toxicité du chloralose sur le rat. (Biol., 1902, p. 268.) (14)
- H. Cardot et H. Laugier.* — 1° Le réflexe linguo-maxillaire. (Biol., 1922, 1, p. 529.) 2° Anesthésie et réflexe linguo-maxillaire. (*Id.*, 2, p. 215.) (15)
- E. Chambard.* — Essai sur l'action physiologique et thérapeutique du chloralose. (Rev. de Méd., Paris, 1894, p. 306.) (16)
- A. et B. Chauchard.* — 1° Influence du chloroforme et de la morphine sur l'excitabilité des nerfs. (Biol., 1921, 84, p. 647.) 2° Influence du chloral et du chloralose sur l'excitabilité des nerfs. (*Id.*, p. 826.) (17)
- J. Chevalier.* — Le chloralose. Son pouvoir hypno-

- fique. (Soc. Thérap., 12 nov. 1924, p. 257.) (18)
- J. Chevalier et A. Cherbuliez.* — Chloralose et parachloralose. Leur action sur le système nerveux bulbo-médullaire. (Biol., 1924, 91, p. 624.) (19)
- J. Chevalier.* — Chloralose pur et chloraloses commerciaux. (Soc. Thérap., 1930, p. 238.) (20)
- Chouppe.* — Propriétés physiques et thérapeutiques du chloralose. (Bull. Méd. Paris, 1894, p. 85.) (21)
- Delabrosse.* — Intoxication par le chloralose. (Normandie Méd., 1895, p. 312.) (22)
- H. Dorlencourt, A. Trias et A. Paychère.* — Stabilisation du taux de la glycémie chez le chien durant le sommeil chloralosique. (Biol., 1922, 86, p. 1078.) (23)
- Ch. Féré.* — Du chloralose chez les épileptiques, les hystériques, les choréiques. (Biol., 1893, p. 201.) (24)
- N. Fiessinger.* — Action précoce du chloroforme sur le foie. (Biol., 1906, 60, p. 870.) (25)
- C. Fleig.* — Augmentation de résistance de divers systèmes organiques et en particulier du cœur sous l'influence du chloralose. (Biol., 1908, 1, p. 1139.) (26)
- M. Fredoux.* — Etude de la destinée du chloralose dans l'organisme animal et ses rapports avec la conjugaison glycuronique. (Thèse, Paris, 1914.) (27)
- L. Garrelon et D. Santenosse.* — Anesthésie par le chloralose et excitabilité du système nerveux organo-végétatif. (J. Ph. et Ch., 1924, 29, p. 261.) (28)
- J. Gautrelet.* — Eléments de technique physiologique. Masson (Editeur), p. 1. (29)
- Contribution à l'étude physiologique du chloralose. (Biol., 1918, p. 369.) (30)

- J. Gautrelet, R. Bargy et M^{me} Vecchiu.* — Action du chloralose sur le système nerveux végétatif. (C. R. Ac. Sciences, 1926, 182, p. 1048.) (31)
- Goldenberg.* — Du chloralose. Son action physiologique et thérapeutique. (Thèse, Paris, 1893.) (32)
- R. Hamet.* — Action du chloralose sur le sympathique et le parasympathique. (C. R. Ac. Sciences, 1928, 186, p. 101.) (33)
- M. Hanriot et Ch. Richet.* — Effets physiologiques du chloralose. (Biol., 1893, p. 129.) (34)
- De l'action physiologique du chloralose avec Notes sur les effets thérapeutiques par *L. Landouzy, P. Marie, R. Moutard-Martin et Ch. Segard.* (Mém. Biol., 1893, p. 1.) (35)
- D'une substance dérivée du chloral ou chloralose et de ses effets physiologiques et thérapeutiques. (C. R. Ac. Sciences, 1893, 116, p. 63.) (36)
- De l'action physiologique du parachloralose. (Biol., 1894, p. 614.) (37)
- Effets psychiques du chloralose sur les animaux. (Biol., 1893, p. 109.) (38)
- Sur le chloralose. (C. R. Ac. Sciences, 1893, 117, p. 734.) (39)
- Les chloraloses. (Arch. de pharmacodynamie, 1897, 3, p. 191.) (40)
- L. Haskovec.* — Sur l'effet hypnotique du chloralose. (Rev. neurol., Paris, 1894, p. 577.) (41)
- E. Hedon et C. Fleig.* — Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires. (Arch. int. de pharm. et de thérapie, Bruxelles et Paris, 1903, 2, p. 361.) (42).
- Chloralose et inhibition. (*Id.* 1904, 13, p. 109.) (43)
- Hefter.* — (Deutsch. Chem. Gesellsch., 12, 1889, p. 1050.) (44)

- G. Houdaille.* — Etude expérimentale et critique sur les nouveaux hypnotiques. (Thèse, Paris, 1893.) (45)
- A. Lambrechts.* — L'influence de la narcose au chloralose sur les compositions sanguine et urinaire du chien. (Biol., 1931, 107, p. 251.) (46)
- M^{me} Lapique.* — Analyse de l'action du chloralose et du chloroforme sur l'excitabilité de la moelle. (Biol., 1908, 81, p. 749.) (47)
- L. Launoy et P. Nicolle.* — Précisions sur l'apnée chloralose-morphine. (Biol., 1931, 106, p. 265.) (48)
- P. Lebeau et G. Courtois.* — Traité de Pharmacie chimique. (Paris, Masson, 1938, 1, p. 765.) (49)
- A. Legendre.* — Action du chloral et du chloralose sur les fibres nerveuses. (Biol., 1921, 85, p. 44.) (50)
- C. Lombroso et A. Marzo.* — Studi sperimentali sul cloralosio. (Giorn. d. R. Acc. di Med. di Torino, 1893, p. 445.) (51)
- J. Lucas-Championnière.* — De l'emploi thérapeutique du chloralose. (Jour. des Méd. prat., 1894, 65, p. 593.) (52)
- E. Maragliano.* — Il cloralosio. (Boll. d. R. Acc. med. di Genova, 1893, 8, p. 45.) (53)
- E. Maraudon de Montyel.* — Contribution à l'étude de l'action physiologique du chloralose. (Bull. gén. de Thér., Paris, 1894, 127, p. 49, 110, 166, 224.) (54)
- Du chloralose chez les hallucinés. (La France méd., Paris, 1894, p. 529.) (55)
- Contribution à l'étude de l'action sédatrice du chloralose. (Ann. méd. psych., Paris, 1895, 2, p. 373.) (56)
- Contribution à l'étude de l'action hypnotique du

- chloralose. (Rev. de méd. de Paris, 1895, p. 387.) (57)
- A. *Marie et V. Kohen*. — Valeur thérapeutique du chloralose comme hypnotique. (Soc. therap., 9 déc. 1925 et 10 fév. 1926.) (58)
- M. *Merigot de Treigny*. — Intoxication par le chloralose. Difficulté de diagnostic. (J. de Méd. de Paris, 1900, p. 86.) (59)
- Morel-Lavallée*. — Accidents produits par le chloralose. (Bull. méd., 1894, p. 123.) (60)
- F.-G. *Morill*. — Further experience on the use of chloralose. (Journal med. and surg., Boston, 1893, 129, p. 492.) (61)
- E. *Morselli*. — Il cloralosio. (Boll. d. R. Acc. med. di Genova, 1893, 8, p. 216.) (62)
- U. *Mosso*. — Cloralosio e paracloralosio. (Atti di 11° Cong. med. int., Roma, 1894, 3, p. 139.) (63)
- A. *Moukhtar*. — Etude expérimentale de l'état de réflexivité exagérée déterminé par le chloralose. (J. de Phys. et Pathol. gén., Paris, 1908, p. 852.) (64)
- M. *Nicloux*. — Les anesthésiques généraux. (Paris, Doin, édit., 1908.) (65)
- V. *Pachon et Ch. Richet*. — De la respiration périodique dans l'intoxication par le chloralose. (Biol., 1893, 45, p. 287.) (66)
- Pilcher and Sollmann*. — Studies on the vasomotor centre. (J. of Pharm. and exp. therapeutics, 1915, 6, p. 323.) (67)
- F. *Rathery et H. Saison*. — Lésions du foie provoquées par le chloroforme. (Biol., 1909, 67, p. 716.) (68)
- Regnier et M. Tiffeneau*. — Etude physiologique des chloraloses mono et bidichlorés. (Biol., 1913, 74, p. 874.) (69)

- H. Rendu.* — Des accidents produits par le chloralose. (Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. Paris, 1895, p. 222.) (70)
- Rham.* — Observation d'intoxication par le chloralose. (Revue méd. Suisse romande, 1894, p. 330.) (71)
- Ch. Richet.* — Un nouvel hypnotique : le chloralose. (Rev. Scient. Paris, 1893, 1, p. 175.) (72)
- Sur le chloralose. (Bull. méd., 1893, p. 244.) (73)
- Le chloralose et ses propriétés hypnotiques. (Rev. neurol., 1894, p. 97.) (74)
- Dictionnaire de physiologie. (Paris, Alcan, 1898, 3, p. 582.) (75)
- L'anesthésie générale par le chloralose, dans les cas de choc traumatique et d'hémorragie. (C. R. Ac. Sciences, 1918, 166, p. 1026.) (76)
- Ch. Richet et P. Lassablière.* — Effets protecteurs du chloralose sur l'anesthésie chloroformique. (C. R. Ac. Sciences, 1926, 183, p. 175.) (77)
- C. Rietli.* — Diffusion de l'urée dans divers liquides de l'organisme. (Biol., 1927, 97, p. 1038.) (78)
- H. Rydin.* — Influence de l'hydrate de chloral et de la chloralamide sur l'action exercée par les excitants para-sympathiques sur l'intestin. (Biol., 1925, 92, p. 658.) (79)
- J. Sacaze.* — Le chloralose dans le traitement des sueurs nocturnes. (Semaine méd., 1894, p. 410.) (80)
- Somer (de).* — Au sujet de la duplicité du centre respiratoire. Recherches sur l'action du chloralose. (J. de Phys. et de Pathol. gén., 1923, 21, p. 511.) (81)
- Ch. Talamon.* — Accidents toxiques dus au chloralose. (La Médecine moderne, 1894, p. 120.) (82)
- Thomas et Wolf.* — Note sur l'emploi du chloralose.

(Rev. méd. de la Suisse romande, 1895, p. 375.)
(83)

M. Tiffeneau. — Sur la destinée du chloralose dans l'organisme et ses rapports avec la conjugaison glycuronique. (C. R. Ac. Sciences, Paris, 1895, 160, p. 38.) (84)

A. Tournade et H. Hermann. — Chloralose et adrénalino-sécrétion. (Biol., 1928, 98, p. 306.) (85)

A. et S. Tournade. — De l'influence des anesthésiques (éther et chloralose) sur les effets cardiovasculaires de certaines excitations nerveuses. (Biol., 1936, 121, p. 910.) (86)

Touvenaint. — Accidents du chloralose. (Rev. de clinique et therap., 1894, 8, p. 476.) (87)

W. Van Laer. — De la pharmacodynamie du chloralosane et du chloralose. Etude comparative. (Thèse de Genève, 1927, n° 45.) (88)

S. Vincent and Thompson. — The pharmacodynamical action of chloralose. (Jour. of Phys., 1928, 65, p. 449.) (89)

